



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی / گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

پایان نامه مقطع دکتری تخصصی رشته فیزیولوژی پزشکی

عنوان

بررسی اثرات مکمل پروبیوتیکی بر روی شکل پذیری سیناپسی، حافظه و برخی شاخص های  
بیوشیمیایی پلاسما در یک مدل حیوانی آلزایمری

توسط:

زهرا رضایی اصل

اساتید راهنما:

دکتر غلامرضا سپهری | دکتر محمود سلامی زواره

سال تحصیلی: آبان ۱۳۹۸

شماره پایان نامه: ۵۶۵



بسمه تعالی

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مدیریت تحصیلات تکمیلی دانشگاه

تاریخ: ۹۸/۸/۱۳

شماره: ۹۸۳/۵۹۵


کد اخلاق: ۱۳۹۵-۱۰۲۷

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم **زهرا رضایی اصل** دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) رشته **فیزیولوژی پزشکی** دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "بررسی اثرات مکمل پروبیوتیکی بر روی شکل پذیری سینه‌ای، حافظه و برخی شاخص های بیوشیمیایی پلاسما در یک مدل حیوانی آلزایمری" در ساعت ۱۳ ظهر روز دوشنبه مورخ **۹۸/۸/۱۳** با حضور اعضای محترم هیات داوران به شرح ذیل:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استادان راهنما	۱-جناب آقای دکتر غلامرضا سپهری ۲-جناب آقای دکتر محمود سلامی	 
ب: استادان مشاور		
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر حسینعلی ابراهیمی میمند	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر محمد شعبانی	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر وحید شیبانی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر سعید اسماعیلی ماهانی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر مهدی عباس نژاد	
ه: نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر حمیده بشیری	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه **عالی** و نمره **۱۹/۷۲** مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی



چکیده فارسی

**مقدمه:** مطالعات نشان می دهند که آسیب به میکروبیوتای روده با بعضی از اختلالات مغزی از جمله بیماری های نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر در ارتباط است. از این رو تقویت میکروبیوتای دستگاه گوارش به عنوان یک استراتژی ممکن برای درمان بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود. در این مطالعه، ما جنبه های رفتاری و الکتروفیزیولوژیکی مغز را در یک مدل حیوانی بیماری آلزایمر که از طریق تزریق داخل بطن جانبی بتاآمیلوئید ۱-۴۲ ( $A\beta$ ) آلزایمری شده اند مورد بررسی قرار داده ایم.

**روش ها:** رت های گروه Con و Con+Pro به ترتیب حلال و پروبیوتیک دریافت کردند. پنج گروه حیوانات آلزایمری یا با حلال تیمار شدند (شامل گروه های Alz(2weeks) و Alz(4weeks) و یا پروبیوتیک دریافت کردند (شامل گروه های Pro+Alz, Pro+Alz+Pro, Alz+Pro). دو گروه Alz(2weeks) و Alz(4weeks) به ترتیب دو و یا چهار هفته بعد از تزریق داخل بطنی  $A\beta$  از نظر حافظه فضایی و یا الکتروفیزیولوژیکی تست شدند. سه گروه Pro+Alz, Pro+Alz+Pro و Alz+Pro به ترتیب هشت هفته قبل از تزریق  $A\beta$ ، چهار هفته قبل و دو هفته بعد از تزریق  $A\beta$  و یا چهار هفته بعد از تزریق  $A\beta$ ، پروبیوتیک به میزان  $10^9 \times 15$  CFU دریافت کرده و سپس آزمایشات رفتاری و الکتروفیزیولوژیکی در آن ها انجام شد. گروه شم، تزریق داخل بطنی سالین داشته و حلال دریافت کردند. یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت. همچنین هدایت پایه سیناپسی و تقویت بلند مدت سیناپسی (LTP) از طریق ثبت پتانسیل های پس سیناپسی میدانی (fEPSP) در هیپوکمپ اندازه گیری شد. تغییر در فاکتورهای اکسیداتیو/آنتی اکسیداتیو و برخی فاکتورهای متابولیکی از طریق سنجش پلاسمایی (Total anti-oxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA) و total cholesterol و Triglyceride (TG) و VLDL اندازه گیری شد. رنگ آمیزی بافت مغزی برای تأیید تجمع پلاک های  $A\beta$  انجام شد و اندازه گیری باکتری های مدفوع برای تشخیص این که آیا مکمل پروبیوتیک مورد نظر بر فلور میکروبی دستگاه گوارش اثر گذاشته است یا خیر صورت گرفت.

**نتایج:** نتایج نشان داد که اگر چه حیوانات آلزایمری عملکرد فضایی ضعیفی داشتند ولی درمان با پروبیوتیک ها عملکرد حیوان در ماز آبی را در گروه های Pro+Alz و Pro+Alz+Pro بهبود بخشید. در حالی که هدایت پایه

سیناپسی در رت های آلزایمری بدون تغییر بود ولی LTP در آن ها سرکوب شد. درمان با پروبیوتیک ها، LTP را در گروه Pro+Alz و Alz+Pro بهبود بخشید و در گروه Con+Pro، باعث افزایش بیشتری در LTP گردید. شمارش تعداد باکتری های مدفوع در گروه آلزایمر هیچ اختلاف قابل ملاحظه ای در مقایسه با گروه کنترل نداشت اما درمان با پروبیوتیک ها تعداد باکتری ها در مدفوع را تا ۱۰۰ برابر در مقایسه با گروه Alz افزایش داد. درمان با پروبیوتیک ها همچنین اثر مثبتی بر تعادل بیومارکرهای آنتی اکسیدانی / اکسیدانی و فاکتورهای متابولیکی پلاسما در گروه Pro+Alz داشت.

**نتیجه گیری:** این مطالعه اولین گواه بر اثرات مثبت مصرف پروبیوتیک ها بر پلاستیسیته سیناپسی در یک مدل حیوانی بیماری آلزایمر فراهم می کند.

**کلمات کلیدی:** حافظه، LTP، بیماری آلزایمر، پروبیوتیک

**Abstract:**

**Background and Objectives:** Studies demonstrate that damage to gut microbiota is associated with some brain disorders including neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD). Accordingly, supporting gut microbiota has been considered as a possible strategy for AD treatment. We evaluated behavioral and electrophysiological aspects of the brain function in an animal model of AD made by intracerebroventricular injection of  $\beta$ -amyloid 1-42 ( $A\beta$ ).

**Methods:** The Con and Con+Pro rats received vehicle and probiotics respectively. Five groups of Alzheimeric animals were treated by either vehicle including (Alz-2weeks) and (Alz-4weeks) groups or received probiotics including (Pro+Alz), (Pro+Alz+Pro) and (Alz+Pro) groups. Alz (2weeks) and Alz (4weeks) groups were tested behaviourally and electrophysiologically two and four weeks after i.c.v injection of  $A\beta$  respectively and three groups including Pro+Alz, Pro+Alz+Pro and Alz+Pro received probiotics for eight weeks before injection of  $A\beta$  or four weeks before and two weeks after injection of  $A\beta$  or for four weeks after injection of  $A\beta$  respectively and then were tested behaviourally and electrophysiologically. Sham group was subjected to injection of saline (i.c.v) and received the vehicle. Spatial learning and memory was assessed in Morris Water Maze. Also, basic synaptic transmission and long-term potentiation (LTP) were assessed by recording field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) in hippocampus. Change in anti-oxidant/oxidant factors and some metabolic factors was assessed via measuring plasma level of total anti-oxidant capacity (TAC), malondealdehyde (MDA), Triglyceride (TG), total cholesterol and VLDL. Brain staining was done to confirm  $\beta$ -amyloid accumulation. Fecal bacteria quantification was accomplished to find how probiotic supplement affected gut microbiota.

**Results:** Results showed that while the Alz animals displayed a weak spatial performance, probiotic treatment improved the maze navigation in Pro+Alz+Pro and Pro+Alz groups. Whereas basic synaptic transmission remained unchanged in the Alz rats, LTP was suppressed in this group. Probiotic treatment significantly restored LTP in the Pro+Alz and Alz+Pro groups and further enhanced it in the Con+Pro rats. Fecal bacteria quantification in Alz group had no significant difference with Con group but treatment with probiotics significantly increased it until 100 times compare to Alz group. In ALZ group, an increase in MDA, TG, total cholesterol and VLDL was observed which all these factors significantly decreased by probiotics.

**Conclusion:** This study provides the first proof on positive effects of probiotics on synaptic plasticity.

**Keywords:** Memory, synaptic plasticity, Alzheimer disease, Probiotic



**KERMAN UNIVERSITY**

**OF MEDICAL SCIENCE**

**Faculty of Medicine**

**(Department of Physiology and pharmacology)**

**In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Ph.D**

**Title :**

**Evaluation of probiotic supplementation on synaptic plasticity, memory and some biochemical indices in an animal model of Alzheimer's disease.**

**By :**

**Zahra Rezaei Asl**

**Supervisors :**

**1-Gholamreza Sepehri | 2-Mahmood Salami Zavareh**

**Thesis No : 565**

**Date : November 2019**